

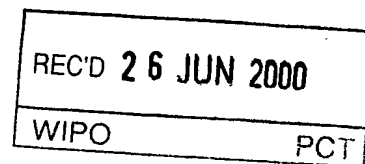
PCT / IB 0 0 / 0 0 7 3 0
2 3. 06. 00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/018027

4

IB 00/730



PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Herr Dr. med. dent. Domonkos H o r v a t h in Jestetten/Deutschland und Herr
Professor Dr. Felix L u t z in Feldmeilen/Schweiz haben eine Patentanmeldung
unter der Bezeichnung

"Medizinische Membran zur Anregung der Gewebekonstruktion"

am 10. Oktober 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht und
erklärt, dass sie dafür die Innere Priorität der Anmeldung in der Bundesrepublik
Deutschland vom 10. Juni 1999, Aktenzeichen 199 26 438.4, in Anspruch nimmt.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
A 61 C und C 12 M der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 15. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 48 787.1

Jerofsky

PATENTANWALTSKANZLEI LIERMANN - CASTELL

Gutenbergstraße 12
D - 52349 Düren
Tel.: (0 24 21) 40 50 0
Fax: (0 24 21) 40 50 10



Dipl.-Ing. Manfred Liermann
Patentanwalt 1980 - 1994

Dr.-Ing. Klaus Castell
Patentanwalt, European Patent Attorney,
European Trademark Attorney

Dipl.-Phys. Martin Reuther
Patentanwalt,
European Trademark Attorney

Stadtparkasse Düren (BLZ 395 500 00)
Kto.-Nr. 138 180
VAT DE 811 708 918

in Zusammenarbeit mit den Patentanwälten
Dr. B. Huber, Dipl.-Biol.
Dr. A. Schüssler, Dipl.-Chem.
Truderingerstr. 246 - 81825 München

Liermann - Castell - Gutenbergstraße 12 - 52349 Düren - Germany

Deutsches Patent-
und Markenamt
Zweibrückenstraße 12

80297 München

Neue Adresse:
Gutenbergstraße 12, 52349 Düren
Tel.: (0 24 21) 40 50-0 Fax: -10

Ihre Zeichen
allg. Vollmacht 451/97

Unser Zeichen
1231/st

10. Oktober 1999

Patentanmeldung

Anmelder: Prof. Dr. F. Lutz
Plattenstr. 11
CH-8028 Zürich

Dr. med. dent. D. Horvath
Bahnhofstr. 24
79798 Jestetten
Deutschland

Titel: Medizinische Membran zur Anregung der
Gewebebildung

Zusammenfassung

Die medizinische Membran dient zur Anregung der Gewebekonstruktion und sie ist daher zumindest auf einer Seite mikroporös oder -porös ausgebildet. Erfindungsgemäß ist sie für feste oder flüssige Stoffe undurchlässig, so daß toxische Materialien aus dem Bereich der Füllung nicht in den Bereich der Pulpa gelangen können.

Vorzugsweise ist die Membran als kleineres Membranpad mit einer Fläche von weniger als 100 mm² vorgefertigt und steril verpackt.

- 1 -

Die Erfindung betrifft eine medizinische Membran zur Anregung der Gewebekonstruktion, die zumindest auf einer Seite mikroporös oder -porös ausgebildet ist.

5 Durch medizinische Membranen können während des Heilungsprozesses im Wundgebiet ansässige Zelltypen mit unterschiedlicher Wachstumsrate selektiv beeinflusst werden. Unerwünschte Zellformen mit höherer Wachstumsrate werden abgeschirmt und die Besiedelung des Defektes mit Zellen gefördert, die das gewünschte Gewebe neu bilden. Dieses Verfahren
10 wird als gesteuerte Geweberegeneration oder guided tissue regeneration bezeichnet. Von guided bone regeneration wird gesprochen, wenn schnellwachsende Epithelzellen und Bindegewebszellen gehindert werden und langsam wachsende Knochenzellen ungestört die Defektheilung übernehmen.

5 Derartige Membranen werden aus verschiedenen Stoffen als resorbierbare (Polylactidsäure, Collagen) oder nicht resorbierbare (Polytetrafluorethylen) Membranen eingesetzt.

- 2 -

Medizinische Membranen für die Geweberegeneration sind in der Regel entweder resorbierbar oder sie werden nach der Erfüllung ihrer Aufgabe entfernt.

- 5 Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß mikrorauhe Oberflächen die Einheilung und die Anlagerung von Knochen an das Implantat verbessern. Diese Membranen haben sich im Körperinneren, zum Beispiel zur Knochenheilung bewährt. Für den Bereich der Zahnheilkunde und hier zur Dentinregeneration werden derartige Membranen jedoch nicht verwendet.

- 10 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine gattungsgemäße medizinische Membran so weiter zu entwickeln, daß sie für eine Dentinregeneration, insbesondere bei Pulpaverletzungen einsetzbar ist.

Diese Aufgabe wird mit einer gattungsgemäßen medizinischen Membran gelöst, die undurchlässig für Moleküle oder Ionen ist.

- 15 Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß eine poröse oder mikrorauhe Ausbildung der Membran eine Dentinegewegebildung begünstigt. Die poröse Ausbildung der Membran jedoch gleichzeitig eine Diffusion von Molekülen oder Ionen durch die Membran ermöglicht. Die Membran muß daher einerseits porös oder mikrorau und andererseits undurchlässig für
- 20 Moleküle ausgebildet sein. Dies wird durch eine spezielle Porösität oder mikrorauhe Ausbildung erreicht, die einen Stoffdurchgang verhindert oder durch eine herkömmliche Membran, die eine undurchlässige Schicht aufweist. Die Membran ist zumindest so undurchlässig auszubilden, daß ein

- 3 -

Durchtritt von Stoffen verhindert wird, die die Dentinregeneration behindern.

5 Die erfindungsgemäße medizinische Membran bildet eine Barriere zwischen der Pulpa, auf die die Membran aufgelegt wird und der oberhalb der Membran angeordneten Füllung, die den Zahnverschluß bildet. Die Undurchlässigkeit der Membran sorgt dafür, daß weder Stoffe von der Pulpa zur Füllung noch Stoffe von der Füllung zur Pulpa gelangen können. Die Membran ist daher dicht gegenüber einer Penetration von Flüssigkeiten wie Blut, Serum und Wasser. Sie ist biologisch dicht gegenüber Zellen und 10 Mikroorganismen und sie ist chemisch dicht gegenüber Molekülen und Ionen.

15 Dies hat den Vorteil, daß für die Zahnfüllung verwendete Medikamente und Füllungsmaterialien weder selbst durch die Membran hindurch diffundieren können noch Stoffe abgeben können, die durch die Membran diffundieren. Unter der Membran kann somit abgedichtet gegen die Füllung eine ungestörte Dentinregeneration stattfinden.

20 Vorteilhaft ist es, wenn die Membran eine Fläche von weniger als 100 mm² abdeckt. Die üblicherweise als größere Platten angebotenen medizinischen Membranen sind für die Behandlung von in Zähnen angebrachten Bohrungen vollkommen ungeeignet. Auch ein Zuschneiden derartiger Membranen auf die geeignete Größe ist in der Praxis nicht durchführbar, da die Membranen steril verpackt sein müssen und somit jegliche Behandlung einer ausgepackten Membran das Infektionsrisiko erhöht.

- 4 -

Außerdem sind medizinische Membranen derart teuer in der Herstellung, daß ein individuelles Zuschneiden und gegebenenfalls Aufheben von Restmembranstücken in der täglichen Praxis nicht möglich ist.

5 Erst die Ausbildung der bekannten medizinischen Membranen als Membranpads in einer applizierbaren Form ermöglicht den Einsatz in der Zahnheilkunde und erschließt somit ein neues Gebiet der Zellregeneration, das sich als guided dentin regeneration neben die bekannten Gebiete der guided tissue regeneration und guided bone regeneration stellt. Die Konfektionierung bekannter medizinischer Membranen zu Membranpads mit einer Fläche von weniger als 100 mm² stellt einen wesentlichen erfinderischen Schritt dar, der auch den Einsatz durchlässiger Membranen für den Bereich der Dentinregeneration erschließt.

15 Positive praktische Ergebnisse wurden mit Membranen erzielt, die weniger als 2 mm und vorzugsweise weniger als 0,5 mm dick sind. Da auch besonders dünne Membranen eine Porösität aufweisen können, die für die Dentinregeneration ausreichend ist, werden bevorzugt dünne Membranen verwendet.

20 Da die Membranen besonders vorteilhaft innerhalb von Kavitäten eingesetzt werden, wird vorgeschlagen, daß die Membran abgerundete Ränder aufweist und vorzugsweise rund oder oval ausgebildet ist. Eine derartige Membranform lässt sich optimal nach Bohrungen am Dentinmaterial in die entstandene Kavität einlegen. Eine Auflagefläche von etwa 1-2 mm um den Durchbruch ermöglicht eine sichere Platzierung der Membran auf einem

- 5 -

ringförmigen Dentinabsatz, um den Durchbruch zur Pulpa sicher abzudecken.

Vorteilhaft ist es, wenn die Membran sphärisch gebogen ist. Eine konkave oder konvexe Ausbildung der Membran ermöglicht je nach Anwendungsfall eine kuppelartige Überdeckung der Pulpa oder ein Anschmiegen der Membran an die Rundungen der eingebrachten Bohrung.

Eine bevorzugte Ausführungsform sieht vor, daß die Membran eine Trägerfolie aufweist, die zumindest Teile der porösen Membranseite überlappt. Diese Trägerfolie erleichtert das genaue Positionieren der Membran innerhalb einer Bohrung im Zahn und sie kann außerdem als Abdichtung zwischen der porösen Membranseite und einer darüberliegenden Füllung dienen. Da die Trägerfolie die poröse Membranseite überlappt, kann dieser vorstehende Bereich der Trägerfolie der besseren Abdichtung im Randbereich zwischen der Membran und dem sie umgebenden Dentin dienen.

Um ein Einwachsen der Dentinzellen zu erleichtern, wird vorgeschlagen, daß der Porenanteil der porösen Seite der Membran mehr als 20 Prozent, vorzugsweise mehr als 50 Prozent beträgt. Der Porenanteil begünstigt das Dentinwachstum und sorgt somit für einen Hartsubstanzverschluß bei Vitalerhaltung des Zahnes.

Ein besonders gutes Zellwachstum entsteht, wenn der durchschnittliche Porendurchmesser zwischen 0,5 μm und 20 μm , vorzugsweise zwischen

- 6 -

1 μm und 3 μm liegt. Diese Größenverhältnisse entsprechen etwa der Zellgröße der Dentinzellen.

5 Gute Ergebnisse sind mit Membranen erzielbar, die aus einem nicht resorbierbaren Material, vorzugsweise Titan, hergestellt sind. Diese Membranen werden vom Körper nicht abgestoßen und Titan eignet sich einerseits für die Herstellung poröser Strukturen und andererseits als undurchlässiges Material besonders gut.

10 Die Membranen werden vorzugsweise reißfest aber schneidbar hergestellt. Eine weiche tuchartige Ausbildung macht sie beliebig verform- und adaptierbar. Armierungen im Membrankörper oder Gewebemodifikationen sind beispielsweise durch Titan oder ein anderes biologisch inertes Material zu erzielen. Eine individuelle dreidimensionale Form kann mit Membranen erzielt werden, die plastisch verformbar (bleitod) sind.

15 Die der Pulpa abgewandte und somit der Restauration oder Zahnkrone zugewandte Seite der Membran bildet einen mechanischen oder adhäsiven Verbund zur Restauration. Dieser Verbund wird vorzugsweise durch Verzahnung, Verklettung, Homo- oder Copolymerisation oder sekundäre oder primäre chemische Bindungen erreicht. Ein dichter, mechanischer und/oder adhäsiver Verbund zur Zahnhartsubstanz, insbesondere dem
20 Dentin wird vorzugsweise durch Mechanismen der Dentinhaftung nach Aktivierung des angrenzenden Dentins erreicht. Auch dies kann durch eine Verzahnung, Verklettung, Homo- oder Copolymerisation sowie sekundäre oder primäre chemische Bindungen erreicht werden.

- 7 -

Die innere, der Pulpa zugewandte und somit der Restauration abgewandte Seite ist vorzugsweise biokompatibel und steril.

5

Außerdem können der Membran Wachstumsfaktoren beigegeben oder mit der Membran pharmakologische Wirkungen, wie beispielsweise Soft oder Hard chemotherapeutische Wirkungen, erzielt werden, die beispielsweise auf bakteriostatischen oder bakteriziden Wirkungen beruhen. Letztlich können auch gewebestimulierende Effekte wie Sekundärdentinbildung durch die Ausbildung der Membran unterstützt werden.

10

Ausführungsbeispiele erfindungsgemäßer medizinischer Membranen und deren Einsatz zur Dentinregeneration sind in der Zeichnung dargestellt und werden im folgenden näher erläutert.

Es zeigt

Figur 1 / eine kleine runde Membran mit Trägerfolie,

Figur 2 / eine größere runde Membran mit Trägerfolie,

15

Figur 3 / eine große runde Membran mit Trägerfolie,

Figur 4 / eine kleine quadratische Membran mit Trägerfolie,

Figur 5 / eine ovale Membran mit Trägerfolie,

- 8 -

- Figur 6 / eine rechteckige Membran mit Trägerfolie,
- Figur 7 / einen Schnitt durch einen Zahn mit rechtsseitiger Kavität,
- Figur 8 / einen Schnitt durch einen Zahn mit mittiger Kavität,
- 5 Figur 9 / einen Schnitt durch einen Zahn mit größerer rechtsseitiger Kavität,
- Figur 10 / eine dreidimensionale Darstellung eines Zahnes mit Kavität und applizierter Membran und
- 10 Figur 11 / einen Schnitt durch einen Zahn mit applizierter Membran und eingesetzter Füllung.

15 Die Figuren 1 bis 6 zeigen verschiedene Ausführungsformen von Membranen 1 bis 6, die jeweils aus einem dichten porösen Membranteil 7 bis 12 und einer Trägerfolie 13 bis 18 bestehen. Die Trägerfolie 13 bis 18 ist jeweils größer als das Membranteil 7 bis 12 ausgeführt, so daß es über den Randbereich des Membranteils 7 bis 12 übersteht.

Die in den Figuren 1 bis 6 gezeigten medizinischen Membranen sind nur Ausführungsbeispiele für häufig verwendbare Formen. Je nach

- 9 -

Anwendungsfall können auch andere Formen medizinischer Membranen mit und ohne Trägerfolie verwendet werden.

5 Diese medizinischen Membranen 1 bis 6 dienen dazu, in Kavitäten den Bereich abzudecken, in dem die Kavität die Pulpa schneidet. Beispiele für derartige Kavitäten sind in den Figuren 7 bis 9 dargestellt. In der Figur 7 ist eine Kavität 19 an einem Zahn 20 gezeigt, die im Bereich 21 die Pulpa 22 schneidet. Hierbei entsteht eine waagerechte Schnittfläche 23, die im vorliegenden Fall so ausgebildet ist, daß zumindest ein 1-2 mm breiter ringförmiger Bereich um die angeschnittene Pulpa 22 in der Ebene der 10 Schnittfläche 23 liegt. Dieser die offene Pulpa umgebende Bereich dient als Fläche zur Auflage einer der Membranen 1 bis 6.

15 Die Figur 8 zeigt eine andere Kavität 24 an einem Zahn 25, durch die der linke Ast der Pulpa 26 geschnitten ist. Auch diese Kavität 24 ist so ausgebildet, daß um den Schnittbereich 27 der Pulpa 26 eine zumindest ringförmige Auflagefläche 28 verbleibt.

20 Die Figur 9 zeigt eine durch eine Kavität 29 seitlich angeschnittene Pulpa 30 eines Zahnes 31. Hierbei liegt die Schnittfläche 32 zwischen Kavität 29 und Pulpa 30 in einer senkrechten Ebene, wobei ebenfalls um den Schnittbereich 33 eine zumindest ringförmige Auflagefläche 34 vorgesehen ist.

Die ausgebildete Auflagefläche um die angeschnittene Pulpa kann auch schräg im Zahn liegen und wird je nach Situation unterschiedlich

- 10 -

ausgebildet sein. Daher gibt es verschiedene vorgefertigte steril abgepackte Membranpads 1 bis 6, die verschieden geformt sind, um bei unterschiedlichsten Einsatzsituationen applizierbar zu sein.

5 Die Applikation eines derartigen Membranpads 1 in der Kavität 35 eines Zahnes 36 ist in der Figur 10 genauer dargestellt. Beim Ausbilden der Kavität 35 wurde im Bereich 37 die Pulpa 38 angeschnitten. Es wurde daher eine waagerechte Fläche 39 um den Schnittbereich 37 herum ausgebildet und auf diese waagerechte Fläche wurde die Membran 1 mit dem porösen (gestrichelt gezeichneten) Membranteil 7 nach unten
10 aufgelegt. Dabei ist darauf zu achten, daß das poröse Membranteil 7 den Auflagebereich 37 zwischen Kavität 35 und Pulpa 38 leicht überdeckt. Mit der Trägerfolie 13 wird das Membranteil 7 anschließend an die Fläche 39 angedrückt. Die Trägerfolie ist an ihrer Unterseite, das heißt an der Seite, die auf der Zahnfläche 39 aufliegt, adhäsiv oder klebend ausgerüstet, so
15 daß eine sichere Fixierung des aufgetragenen Membranpads gewährleistet ist.

Die Schnittzeichnung in Figur 11 zeigt den in Figur 10 dargestellten Zahn 36 mit aufgelegtem Membranpad 1 und darüber in der Kavität 35 eingebrachter Füllung 40. In dieser Figur ist die Auflage des Membranteils 7 auf einem Rand zwischen der Kavität 35 und der Pulpa 38 zu erkennen.
20 Die Trägerfolie 13 liegt oberhalb des Membranteils 7. Sie ist so ausgebildet, daß sie an die untere Seite der Kavität 35 andrückbar ist und für eine Abdichtung zwischen der Füllung 40 und der Pulpa 38 sorgt. Wichtig ist hierbei die Abdichtung der Defektränder durch eine geeignete

- 11 -

Adaption der Ränder des Membranpads I, damit das seitliche Eindringen von unerwünschten Stoffen verhindert wird.

- 5 Der gewünschte Durchmesser der Pulpapads I bis 6 bewegt sich zwischen 1 mm und 10 mm, je nach Größe der Schnittfläche der Pulpa bzw. der Kavität. Für eine ausreichende zirkuläre Abdichtung wird eine ca. 1 mm breite Zone um die offene Pulpa herum benötigt. Dadurch soll jeglicher Kontakt der offenen Pulpa im Randbereich mit fremden und toxischen Materialien verhindert werden.

- 10 Die eingesetzten Membranen werden mit der Zeit regelrecht "eingemauert" zwischen dem Füllungsmaterial oben und dem neu gebildeten Sekundärdentin unten an der der Pulpa zugewandten Seite oder sie werden im Laufe der Zeit resorbiert. Dicht eingeschlossen kann das Membranpad unbegrenzte Zeit so verbleiben und wird so zu einem Teil der Unterfüllung.

- 15 Die untere Seite des Pulpapads entspricht dem Aufbau bekannter medizinischer Membranen, wobei eine Porengröße zwischen 1 μm und 3 μm bevorzugt ist. Diese Porengröße bietet dem Fibrin einen festen Halt während der gesamten Wundheilung. Entlang der Fibrinfäden gelangen die Dentin bildenden Zellen bis an die Membranoberfläche.

- 20 Die erfolgreiche Behandlung hängt davon ab, ob chirurgisch steril, das heißt ohne Keimbelastung für die Pulpa, gearbeitet wird und die Pulpa außer mit der sterilen Membran keinem Kontakt mit fremden Füllungsmaterialien

- 12 -

ausgesetzt war. Außerdem ist darauf zu achten, daß das poröse Membranteil absolut dicht am Dentin anliegt. Die Membran kann hierbei je nach Kavität auf die Pulpa plan oder als konvexes Membranteil aufgelegt werden.

- 5 Die beschriebenen Membranpads sind für die medizinische Zahnbehandlung von größter Bedeutung, da bisher keine primäre Wundheilung erreicht wurde, sondern durch Aufschichtung von $\text{Ca}(\text{OH})_2$ eine Nekrose in dem darunter liegenden Pulpagewebe verursacht wird, unter deren "Schutz" sich dann Sekundärdentin bilden kann. Dies gelingt aber nur bei jungen
- 10 Patienten mit hoher Regenerationsbereitschaft der Pulpa. Da die Pulpa keinen Kollateralkreislauf besitzt und nur zu begrenzter Abwehrleistung fähig ist, übersteigen bereits größere Wundquerschnitte die Regenerationsfähigkeit. Bei älteren Patienten, bei denen die Anzahl der Dentin bildenden Stammzellen nur noch gering ist, war bisher mit keinem
- 15 Erfolg zu rechnen.

- Die erfindungsgemäßen Membranpads bieten im Zahninneren ideale Voraussetzungen für eine primäre Wundheilung. Gerade die Geschütztheit im Zahninneren verhindert die Mikrobewegungen. Das nicht Vorhandensein von störenden, konkurrierenden Zellen erlaubt, daß jede
- 20 Querschnittsgröße von Pulpaeröffnung, sogar mehrere an demselben Zahn, erfolgreich behandelt werden kann. Mit lighthärtenden Kunststoffen lässt sich der Verband hundertprozentig abdichten und fixieren und die Füllungstherapie beginnt erst nach Abschluß dieses mikrochirurgischen Prozesses.

- 13 -

Patentansprüche:

1. Medizinische Membran (1) zur Anregung der Gewebbildung, die zumindest auf einer Seite mikrorau oder -porös ausgebildet ist, *dadurch gekennzeichnet, daß* sie undurchlässig für Moleküle oder Ionen ist.
2. Medizinische Membran nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet, daß* sie eine Fläche von weniger als 100 mm² abdeckt.
3. Medizinische Membran nach einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Membran (1) weniger als 2 mm, vorzugsweise weniger als 0,5 mm dick ist.
4. Medizinische Membran nach einer der vorherigen Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Membran (1) abgerundete Ränder aufweist, und vorzugsweise rund oder oval ausgebildet ist.
5. Medizinische Membran nach einem der vorherigen Ansprüche *dadurch gekennzeichnet, daß* die Membran sphärisch gebogen ist.
6. Medizinische Membran nach einem der vorherigen Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Membran (1) eine Trägerfolie (13) aufweist, die zumindest Teile der porösen oder mikrorauen Membransseite überlappt.

- 14 -

7. Medizinische Membran nach einem der vorherigen Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, daß* der Porenanteil mehr als zwanzig, vorzugsweise mehr als fünfzig, Prozent beträgt.
- 5 8. Medizinische Membran nach einem der vorherigen Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, daß* der durchschnittliche Porendurchmesser zwischen 0,5 μm und 20 μm , vorzugsweise zwischen 1 μm und 3 μm liegt.
- 10 9. Medizinische Membran nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, daß* die Membran aus einem nicht resorbierbaren Material, vorzugsweise Titan, hergestellt ist.

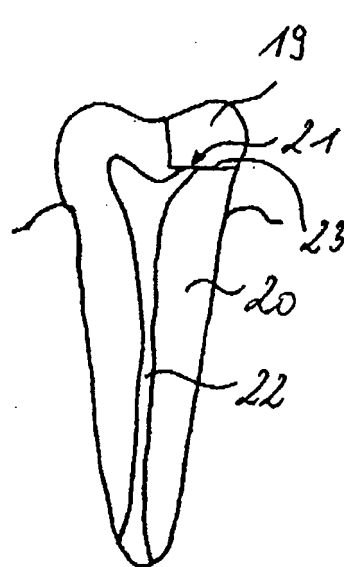
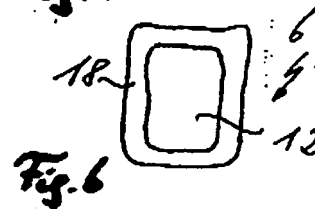
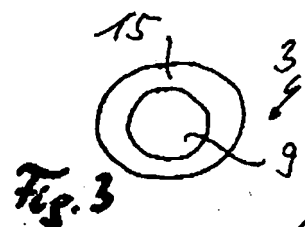
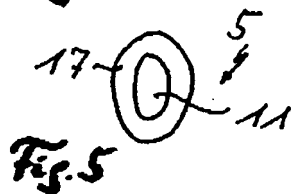
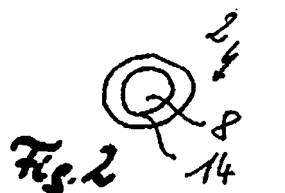
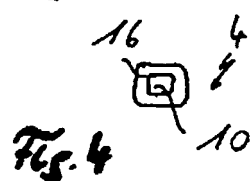
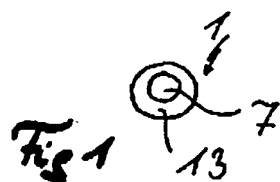


Fig. 7

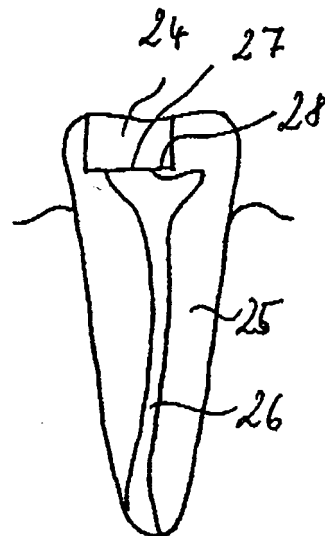


Fig. 8

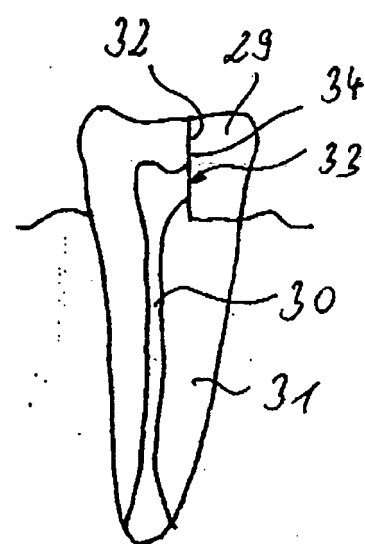


Fig. 9

19

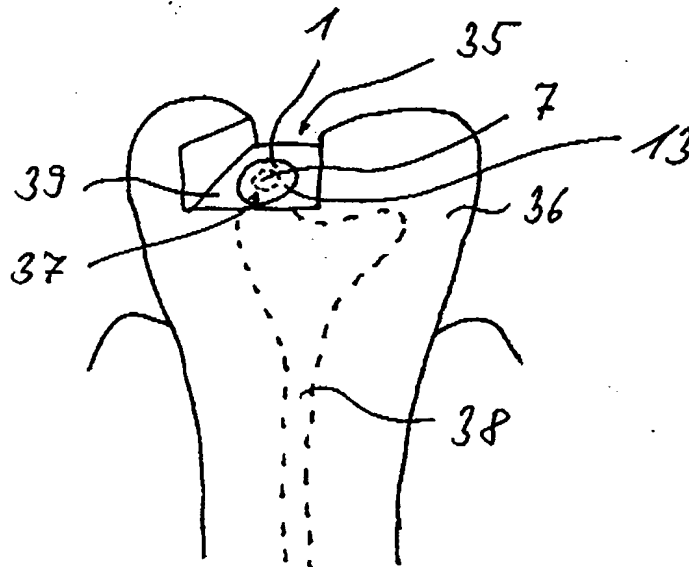


Fig. 10

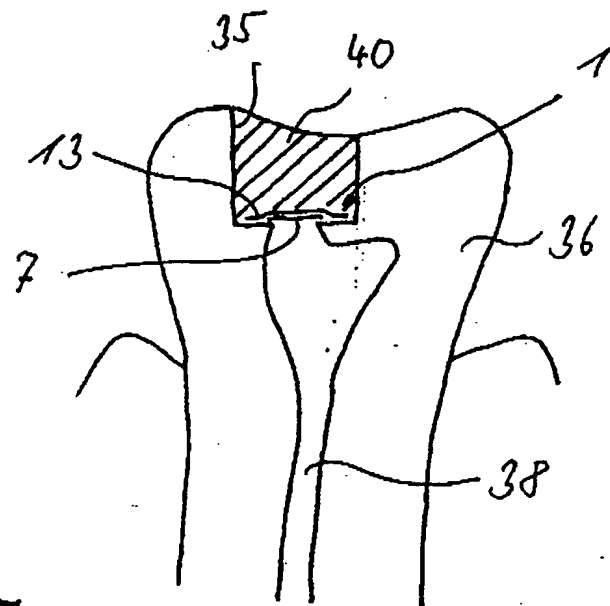


Fig. 11

THIS PAGE BLANK (USPTO)